

JULKAISTU NUMEROSSA 3/2012

TEEMAT

# Rokotteiden turvallisuusseuranta on vahvistumassa

*Hanna Nohynek / Kirjoitettu 18.7.2012 / Julkaistu 7.9.2012*

Rokottamiseen liittyviä haittoja ilmoitetaan THL:n ylläpitämään rekisteriin vuosittain 600–800, joista vakavia on noin 10 %. Tulevaisuuden haittaseurannassa käytetään väestöpohjaisia rekistereitä hyödyntävää epidemiologista työkalua. Se ei voi kokonaan korvata rokotetun ja terveydenhuollon ammattilaisen pohdintaa ilmaantuneen haitan ja rokotuksen yhteydestä.

Rokotuksia annetaan valtaosin terveille ihmisille ja erityisen paljon lapsille ja nuorille. Siksi rokotteilta vaaditaan korkean suojatehon lisäksi maksimaalista turvallisuutta. Rokotteet täyttävät nämä kriteerit tiukan kehittytyön tuloksena. Silti rokotteet voivat aiheuttaa haittoja, joskin hyvin harvoin vakavia.

Suomessa annetaan noin 2 miljoonaa rokoteannosta vuosittain. Rokotusten turvallisuus on ollut erityisen mielenkiinnon kohteena pandemian jälkeisen Pandemrix-rokotteeseen liittyvän narkolepsiaryvästymän vuoksi.

### **Mikä on rokotushaitta?**

Rokottamiseen liittyvä haittatapahtuma voi olla rokotteen aiheuttama, rokotustilanteeseen liittyvä tai pelkästään ajallisesti samanaikainen tapahtuma, jolla ei ole syy-seuraussuhdetta rokottamiseen.

Haittatapahtumat voidaan luokitella odotettuihin ja odottamattomiin, yleisiin ja harvinaisiin sekä ei-vakaviin ja vakaviin.

Odotettuja ovat haitat, jotka on havaittu jo myyntiluvan myöntämistä edeltävissä kliinisissä kokeissa tai joista on kertynyt kokemusta myyntiluvan myöntämisen jälkeen laajassa käytössä.

Haittatapahtuma on yleinen, kun sen ilmaantuvuus on  $\geq 1/100$ , mutta  $< 1/10$  rokotteen saanutta, melko harvinainen, kun ilmaantuvuus on  $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$  ja harvinainen, kun ilmaantuvuus on  $\geq 10\,000$ ,  $< 1/1\,000$  (mukaan lukien yksittäiset raportit).

Rokotushaitta luokitellaan vakavaksi, jos se johtaa sairaalahoitoon, on elämää uhkaava tai aiheuttaa kuoleman tai synnynnäisen epämuodostuman.

Rokotuksista puhuttaessa ammattilaistenkin käyttämä terminologia on kirjavaa. Usein ajallinen yhteys ja syy-seuraussuhde menevät sekaisin.

### **Rokotehaittojen ilmoittaminen on muuttumassa**

THL on ylläpitänyt kansallista rokotusten haittavaikutusrekisteriä vuodesta 1992. Kansallisen lääkeviranomaisen Fimean vastuulla on puolestaan ollut rokotteiden valvonta lääkevalmisteina sekä niiden haittavaikutusten raportointi myyntiluvan haltijoille, Euroopan lääkevirastolle (EMA) ja Maailman terveysjärjestölle (WHO).

Tällainen kahden eri tahon välinen työnjako rokotusten haittarekisterin ylläpidossa on poikkeava käytäntö EU-maissa. Suomessa onkin tarkoitus muuttaa järjestelmää niin, että 1.1.2013 lähtien

Fimea vastaa myös rokotusten haittavaikutusrekisterin ylläpidosta. THL keskittyy kansallisen rokotusohjelman ohjeistamiseen, toteuttamiseen ja vaikuttavuuden seurantaan yhdessä kuntien terveydenhuollon ammattilaisten kanssa.

Rokotushaittaepäilyilmoituksen tekemisestä säädetään tartuntatautilaissa sekä lääkelaissa. Aiemmin ilmoituksen on voinut tehdä ainoastaan terveydenhuollon ammattilainen.

Lainsäädännöllisesti rokotteet rinnastetaan lääkkeisiin. Lääketurvadirektiivin täytäntöönpanon myötä myös lääkkeiden käyttäjät ja rokotuksia saaneet voivat itse ilmoittaa haittavaikutuksista Fimealle.

### **Miten rokotushaitat havaitaan?**

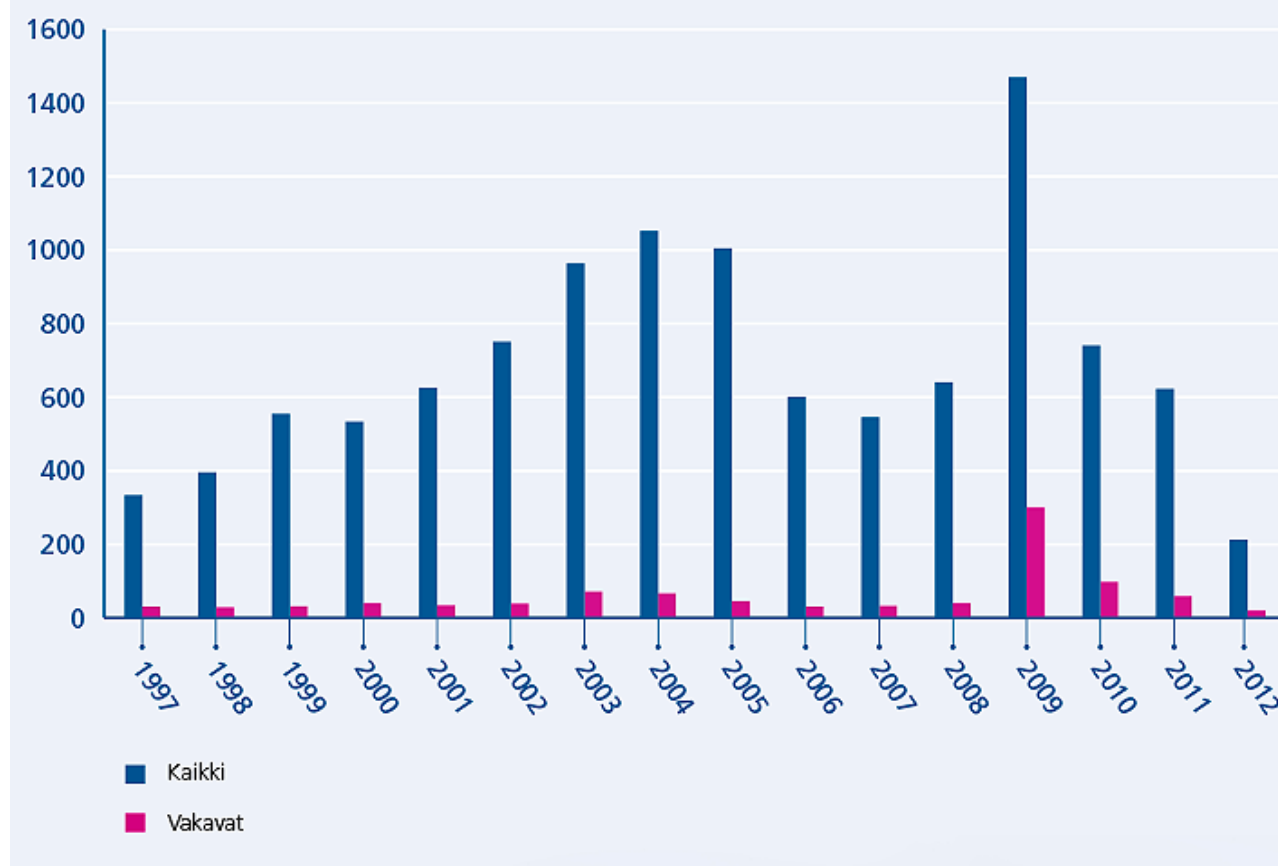
Perinteisesti rokotusten haittaseuranta on perustunut niin sanottuun passiiviseen järjestelmään. Rokotushaittatapahtuman itsellään tai lapsellaan havainnut kansalainen on ottanut yhteyttä häntä tai lasta rokottaneeseen tai hoitaneeseen terveydenhuollon ammattilaiseen, joka on tehnyt ilmoituksen kuulemansa ja näkemänsä perusteella.

Rokotusten haittarekisteriin on vuosittain kertynyt keskimäärin 600–800 ilmoitusta (kuvio 1). Vakavien haittailmoitusten osuus on ollut alle 10 %, paitsi pandemiarokotuksia annettaessa vuosina 2009–2010, jolloin vakavien haittojen osuus kohosi noin 20 %:iin. Osittain tämä johtuu siitä, että pandemiarokotuksiin liittyvistä haitoista pyydettiin erityisesti ilmoittamaan.

Passiivisen haittaseurantajärjestelmän perimmäinen tarkoitus on tuoda esiin signaaleja, jotka varmistetaan erikseen epidemiologisilla tutkimuksilla. Passiivinen järjestelmä on hyvin altis harhalle: ilmoittamiseen vaikuttaa sekä rokotetun että häntä hoitavan henkilön aktiivisuus. Ilmoitusaktiivisuutta taas ohjaa tietoisuus haitan mahdollisuudesta.

Nykyinen järjestelmä havaitsee harvinaisia ja odottamattomia haittoja huonosti. Kaksi suomalaisen rokotushistorian vakavaa haittasignaalia – BCG-rokotuksen aiheuttama vakava lymfadeniitti ja osteomyeliitti sekä pandemiarokottamiseen liittyvä narkolepsia-katapleksia-ryhmä – jäivät passiiviselta järjestelmältä havaitsematta. Katveeseen jää myös tieto siitä, kuinka yleinen kyseinen lääketieteellinen tapahtuma on rokottamattomien keskuudessa.

Kuvio 1. THL:n rekisteriin ilmoitetut rokotushaittaepäilyt tammikuusta 1997 kesäkuuhun 2012.



### Miten päätellään rokottamisen ja haitan välinen syy-seuraussuhde?

Usein syy-seuraussuhteen päättämiseen ei kyetä täydellisesti. On vain arvioitava kausaaliteetin todennäköisyyttä olemassa olevan näytön pohjalta, verrattava havaittua ilmiötä jo kuvattuun ja taustailmaantuvuuteen sekä kysyttävä, voisiko joku muu tekijä kuin rokote paremmin selittää havaitun tapahtuman.

Tilanne on kohtuullisen helppo, jos aikuisen rokotettu käsivarsi turpoaa, punoittaa ja kihelmöi jäykkäkouristus-kurkkumätätehostamisen jälkeen. Entä, jos ensimmäisen MPR-rokotuksen saaneelle 1-vuotiaalle lapselle tulee kuumetta ja ärtyisyyttä rokotuspäivän iltana? Voisiko kyseessä olla samanaikainen muu infektio tauti? MPR-rokotushan tyypillisesti nostattaa kuumeen vasta noin viikon kuluessa rokotuksesta.

Bradford Hill on 1960-luvulla laatinut kriteerit, joiden mukaan kausaaliteettia voidaan systemaattisesti arvioida (taulukko 1). Näiden kriteerien pohjalta on luotu erilaisia algoritmeja helpottamaan klinikoiden ja haittaseurannasta vastaavien työtä.

Yhdysvaltalainen Institute of Medicine (IOM) tekee systemaattisia näyttöön perustuvia katsauksia

rokotteiden ja haittojen välisistä yhteyksistä. Katsaukset pohjaavat sekä epidemiologisiin tutkimuksiin että niin sanottuun mekanistiseen näyttöön, jossa syy-seuraussuhdetta tarkastellaan biologisten periaatteiden ja kliinisen kokemuksen näkökulmasta.

Vuosi sitten ilmestyi IOM:n viimeisin A- ja B-hepatiitti-, HPV-, influenssa-, meningokokki-, MPR-, tetanus- ja vesirokkorokotteita käsittävä katsaus, jossa arvioitiin 158 epäillyn haittatapahtuman ja rokottamisen välistä syy-seuraussuhdeväittämää. Näistä väittämistä valtaosa (135; 85 %) oli sellaisia, ettei niiden vahvistamiseksi tai kumoamiseksi löytynyt riittävästi näyttöä. Näin onkin usein tilanteissa, joissa haittatapahtuma on hyvin harvinainen. Taulukossa 2 on esimerkkejä IOM:n katsauksen loppupäätelmistä.

**Taulukko 1. Bradford Hill -kriteerien sovellus syy-seuraussuhteen arvioimiseksi rokotushaitan yhteydessä.**

Kriteeri englanniksi ja suomeksi			Selite
1.	Strength of association	Voimakkuus	Haittareaktion ja rokottamisen välillä pitää olla selvä ja voimakas yhteys.
2.	Temporality	Ajallisuus	Rokottamisen pitää edeltää haittaa.
3.	Biological plausability	Biologinen mielekkyys	Haitalle pitää olla uskottava biologinen selitysmalli.
4.	Consistency	Yhtäpitävyys	Yhtäpitäviä havaintoja tulisi voida osoittaa muualla tehdyistä tutkimuksista samalla rokotteella.
5.	Dose-response	Annos-vastesuhde	Mitä enemmän rokotetta, sitä suurempi todennäköisyys saada haitta; tämä kriteeri sopii huonosti rokotteisiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyissä havainnoissa.
6.	Specificity	Spesifisyys	Rokote yksin aiheuttaa haitan
7.	Experiment	Koeasetelma	Koeasetelmassa haitta saadaan aikaan rokotetta antamalla, ja päinvastoin, jos rokotetta ei anneta, haittaakaan ei ilmaannu.
8.	Coherence	Koherenssi	Kuinka hyvin havaittu ilmiö sopii nykytietoon ja teorioihin.
9.	Absence of alternative explanation	Vaihtoehtoista selitystä ei ole	Mikään muu selitys haitan synnyksi ei ole todennäköisempi.

**Taulukko 2. Esimerkkejä rokotteiden aiheuttamista haittaepäilyistä ja niiden välisestä syy-seuraussuhteesta (Institute of Medicine; [www.iom.edu](http://www.iom.edu)).**

Rokote	On riittävästi näyttöä siitä että rokote	
	Voi aiheuttaa kyseisen haitan	Ei voi aiheuttaa kyseistä haittaa
MPR	Ohimenevä nivelsärky naisilla ja lapsilla	Autismi
	Anafylaksia	Tyypin 1 diabetes
	Kuumekouristus	
	Enkefaliitti immunosuppressoiduilla	
Inaktivoitu kausi-influenssa	Anafylaksia	Bellin pareesi
	Okulorespiratorinen syndrooma	Astman tai bronkioliitin paheneminen aikuisilla ja lapsilla
HPV	Anafylaksia	
Mikä tahansa pistettävä rokote	Pyörtyminen	Allergia
	Deltoidibursiitti (ns. jäätynyt olkapää)	

MPR = tuhkarokko, sikotauti, vihuriokkorokote; HPV = ihmisen papilloomavirusrokote

## Rekisteripohjainen haittaseuranta on tulevaisuuden työväline

Väestötasolla tehty rekisteripohjainen tutkimus on askel parempaan suuntaan rokotushaittojen seurannassa ja ymmärtämisessä. Tällaista tutkimusta on esimerkiksi Tanskassa harjoitettu jo useita vuosia ja siihen päädyttiin Suomessa Pandemrix-rokotteen ja narkolepsian yhteyden selvitystyössä.

Keräämällä tietoa haitaksi epäilyistä diagnoosista sairaaloiden poistoilmoitusrekistereistä ja avohoidon tietokannoista sekä linkittämällä niihin väestön rokotustiedot päästään laskemaan riskisuhteita erilaisille lääketieteellisille tapahtumille rokotettujen ja rokottamattomien keskuudessa. Näin saadaan tarkka arvio siitä, liittyikö rokottamiseen merkitsevästi enemmän epäiltyä haittaa.

Takautuvan kohorttitutkimuksen lisäksi kausaaliteetin arvioimiseen on muita epidemiologisia menetelmiä. Tapaus-verrokkitutkimuksen avulla voidaan kartoittaa haitan ilmenemiseen liittyviä muita mahdollisia tekijöitä rokottamisen lisäksi.

Luotettavin menetelmä tutkia syy-seuraussuhdetta on satunnaistettu kontrolloitu ja kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa haitan ilmenemistä seurataan rokotetuilla ja lumetta saavilla. Vaikka menetelmä on luotettava ja yleensä lääkeviranomaisen vaatima osana uuden rokotteen myyntilupaprosessia, sen ongelmana on riittämätön voima osoittaa harvinaisia haittoja. Ne tulevat usein ilmi vasta kun rokotetta annetaan laajoille ihmisjoukoille. Tämä korostaa haittaseurannan tärkeyttä, kuten pandemian yhteydessä olemme saaneet kantapään kautta kokea.



**Hanna Nohynek**

LT, kansainvälisen terveydenhuollon erityispätevyys, Fellow Faculty of Travel Medicine, Royal College of Physicians and Surgeons, Glasgow

Ylilääkäri, rokotusohjelmayksikön päällikkö, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

## LISÄÄ AIHEESTA

Kannattaako koira rokottaa borrelioosia vastaan?

([http://sic.fimea.fi/2\\_2013/kannattaako\\_koira\\_rokottaa\\_borrelioosia\\_vastaan](http://sic.fimea.fi/2_2013/kannattaako_koira_rokottaa_borrelioosia_vastaan))